



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 100 58 316 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁷:
G 02 B 21/34

⑦1 Aktenzeichen: 100 58 316.4
⑦2 Anmeldetag: 24. 11. 2000
④3 Offenlegungstag: 13. 6. 2002

3)

DE 100 58 316 A 1

⑦1 Anmelder:
P.A.L.M. GmbH, 82347 Bernried, DE

⑦4 Vertreter:
Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert, 80539
München

⑦2 Erfinder:
Schütze, Karin, Dr., 82327 Tutzing, DE; Schütze,
Raimund, 82327 Tutzing, DE

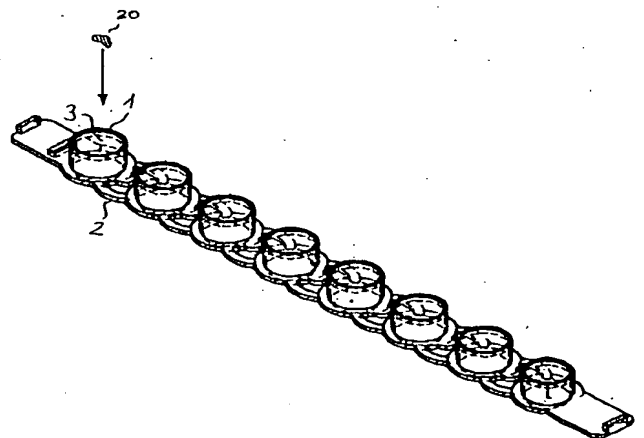
⑤6 Entgegenhaltungen:
DE 37 38 041 C2
DE 196 16 216 A1
DE 86 24 431 U1
DE 69 316 77 8T2

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Aufnahmeelement zum Aufnehmen eines mit einem Mikroskop zu betrachtenden Objekts, insbesondere eines biologischen Objekts

⑤7 Es wird ein Aufnahmeelement zum Aufnehmen und insbesondere auch Auffangen eines mit einem Mikroskop (13) zu betrachtenden mikroskopisch kleinen biologischen oder nichtbiologischen Objekts (20), welches insbesondere mittels Laserbestrahlung aus einer umgebenden Masse herausgelöst und zu dem Aufnahmeelement (1) hin katapultiert worden ist, vorgeschlagen, wobei gemäß einem ersten Ausführungsbeispiel das Aufnahmeelement (1) zumindest im Bereich einer Aufnahmefläche (3), welche zum Aufnehmen des jeweiligen Objekts (20) dient, ein lichtdurchlässiges Material mit lichtstreuender Wirkung, beispielsweise ein lichtdurchlässiges Material mit einer milchigen Erscheinung, aufweist, um bei Betrachtung des auf der Aufnahmefläche (3) befindlichen herauskatapultierten Objekts (20) oder eines auf einem Objektträger (14) befindlichen Objekts mit dem Mikroskop (13) eine bessere Abzeichnung der einzelnen Strukturen des Objekts (20) zu erzielen. Gemäß einem weiteren Ausführungsbeispiel wird vorgeschlagen, den von der Aufnahmefläche (3) hervorstehenden Rand (4), welcher bei Anordnung des Aufnahmeelements (1) an dem jeweiligen Mikroskop (13) zu der Objektivlinse (12) bzw. dem Objektträger (14) des Mikroskops (13) hin ausgerichtet ist, mit einer Höhe auszugestalten, welche kleiner als 2 mm, insbesondere kleiner als 1,5 mm ist und vorzugsweise etwa 1 mm beträgt, um eine möglichst nahe Annäherung des auf der Aufnahmefläche (3) befindlichen Objekts (20) an die Objektivlinse (12) bzw. an den ...



DE 100 58 316 A 1

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Aufnahmeelement nach dem Oberbegriff des Anspruchs 1, welches zum Aufnehmen bzw. Beinhalten eines mit einem Mikroskop zu betrachtenden Objekts vorgesehen ist. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein derartiges Aufnahmeelement, welches zur Aufnahme bzw. zum Auffangen von aus einer biologischen oder nichtbiologischen Masse mittels Laserbestrahlung herausgelösten bzw. herauskatapultierten biologischen oder nichtbiologischen Objekten dient. Dabei kann das Aufnahmeelement insbesondere topf- oder kappenförmig ausgestaltet sein und zugleich als Abdeckung für einen sogenannten Eppendorf- oder Mikrozentrifugenbehälter dienen.

[0002] In der WO 97/29355 A der Anmelderin wird ein neuartiges Verfahren zur Sortierung und zur Gewinnung von einzelnen biologischen Objekten, welche auf einem planaren Träger angeordnet sind, vorgeschlagen. Insbesondere wird in dieser Druckschrift vorgeschlagen, ein zuvor selektiertes biologisches Objekt von der umgebenden weiteren biologischen Masse durch einen Laserstrahl abzutrennen, so daß das selektierte biologische Objekt von der weiteren biologischen Masse frei präpariert ist. Das somit frei präparierte biologische Objekt wird anschließend mit Hilfe eines Laserschusses von dem Träger zu einer Auffangvorrichtung katapultiert, wo es von einem Auffang- oder Aufnahmeelement, insbesondere in Form eines topfförmigen Behälters ("Cap"), aufgefangen und gehalten wird. Ebenso ist bei entsprechender Einstellung der Laserenergie und/oder des Laserfokus ein direktes Herauskatapultieren des selektierten biologischen Objekts aus der umgebenden biologischen Masse mit Hilfe lediglich eines einzigen Laserschusses möglich, so daß eine separate Laserbestrahlung zum Herausschneiden des gewünschten biologischen Objekts nicht erforderlich ist.

[0003] Unter "biologischen Objekten" werden allgemein im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung, vor allem lebende oder fixierte biologische Zellen oder Zellbestandteile verstanden, die Bestandteil eines flüssigen oder festen biologischen Materials, wie beispielsweise eines Zellgewebes, eines Abstriches oder einer Zellkultur etc. sind. Das zuvor beschriebene Verfahren ist jedoch ebenso für nichtbiologische Objekte (d. h. unbelebte Materie) anwendbar, wobei es sich beispielsweise um mikroskopisch kleine Objekte aus Glas, Silica, Kunststoff etc. oder um künstlich hergestellte Vesikel usw. in einer biologischen oder nichtbiologischen Masse handeln kann. Die Verwendung des zuvor beschriebenen Auffang- bzw. Aufnahmeelements ist somit nicht auf biologische Objekte beschränkt, sondern das Aufnahme- bzw. Auffangelement kann überall dort eingesetzt werden, wo die Aufnahme bzw. Lagerung eines beliebigen mikroskopisch kleinen Objekts gewünscht ist, um insbesondere eine anschließende Untersuchung oder Betrachtung des in dem Aufnahme- bzw. Auffangelement befindlichen Objekts mit Hilfe eines Mikroskops zu ermöglichen.

[0004] Die vorliegende Erfindung wird jedoch nachfolgend anhand des bevorzugten Anwendungsbereichs der Bearbeitung biologischer Objekte beschrieben, ohne darauf beschränkt zu sein.

[0005] In Fig. 3 ist der Aufbau eines Laser-Mikroskop-Systems dargestellt, wie es zur Verwendung mit einer zuvor beschriebenen Auffangvorrichtung bzw. einem zuvor beschriebenen Aufnahme- bzw. Auffangelement eingesetzt werden kann. Das System ist modular aufgebaut und kann somit an unterschiedliche experimentelle Anforderungen individuell angepaßt werden.

[0006] Das in Fig. 3 gezeigte System umfaßt eine Laser-

vorrichtung 17, in welcher eine Laserlichtquelle zur Erzeugung eines Laserlichtstrahls untergebracht ist. Des weiteren ist in der Laservorrichtung 17 eine Optik 15, 16 untergebracht, welche erforderlich ist, um den Laserstrahl in ein Mikroskop 13 einzukoppeln und den Laserfokus in der Objektebene auf den optischen Fokus des Mikroskops 13 abzustimmen. Im vorliegenden Fall kann es sich um einen gepulsten UV-Stickstofflaser handeln. Zur Steuerung der Laservorrichtung 17 kann ein Steuerpaneel vorgesehen sein, mit dessen Hilfe die Laserenergie und/oder der Laserfokus auf gewünschte Werte eingestellt werden kann. Zur präzisen Verstellung der Laserenergie ist ein Quarzfilter 15 senkrecht zum Laserstrahlpfad angeordnet, dessen Lage in Abhängigkeit von der am Steuerpaneel vorgenommenen Einstellung gesteuert werden kann, um somit die Laserenergie entsprechend einzustellen. Die Verstellung des Quarzfilters 5 kann dabei sowohl automatisch als auch manuell erfolgen. Neben der Einstellung der Laserenergie kann auch der Laserfokus unabhängig von dem Mikroskopfokus eingestellt werden, d. h. der Brennpunkt des Lasers kann in Z-Richtung relativ zur Objektebene des Mikroskops 13 verschoben werden. Auch der Laserfokus kann in Abhängigkeit von der am Steuerpaneel vorgenommenen Einstellung sowohl automatisch als auch manuell durch eine entsprechende Bewegung der Linsen 16 verstellt werden. Vorzugsweise kann über das erwähnte Steuerpaneel auch die Impulsrate des Lasers eingestellt werden, wobei zudem eine Anzeige über die am Steuerpaneel vorgenommenen Einstellung informiert.

[0007] Der Laserstrahl wird über mehrere beschichtete Strahlteiler in das Mikroskop 13 eingekoppelt und zu einem Objektiv 12 hin abgelenkt. Der über das Objektiv 12 emittierte Laserstrahl trifft schließlich auf einen motorisierten und computergesteuerten Mikroskop- oder Trägertisch 14, auf dem ein Objektträger mit einer zu bearbeitenden biologischen Masse angeordnet ist. Oberhalb des Trägertisches 14 befindet sich eine ebenfalls motorisierte und vorzugsweise computergesteuerte Auffangvorrichtung 19, welche ein oder mehrere Aufnahme- bzw. Auffangelemente oder Auffanggefäße 1 aufweist. Die Komponenten 14 und 19 ermöglichen eine exakte Objektpositionierung sowie ein präzises Auffangen von biologischen oder nichtbiologischen Objekten, welche mittels Laserbestrahlung von der auf dem Trägertisch 14 befindlichen Masse nach oben herauskatapultiert werden.

[0008] Bei dem Mikroskop 13 kann es sich um ein beliebig ausgestaltetes Mikroskop handeln. Insbesondere ist grundsätzlich die Verwendung sowohl eines (in Fig. 3 gezeigten) inversen Mikroskops als auch eines aufrechten Mikroskops oder eines Lasermikroskops denkbar. Das Mikroskop 13 ist mit einer Videokamera ausgestattet, welche den Bereich des Objektträgers bzw. Trägertisches 14 oberhalb des Objektivs 12 aufnimmt. Das Videosignal dieser Videokamera wird einem handelsüblichen Computer 18 zugeführt und dort einer derartigen Bildverarbeitung unterzogen, daß das entsprechende Videobild in Echtzeit auf dem Bildschirm oder Monitor 8 des Computers 18 dargestellt werden kann.

[0009] In dem Computer 18 bzw. der darauf ablaufenden Software sind verschiedene Funktionen implementiert, welche sowohl eine rechnergestützte, d. h. automatische, Ansteuerung der Laservorrichtung 17 als auch des Mikroskops 13 bzw. des Trägertisches 14 und der Auffangvorrichtung 19 ermöglichen, so daß beispielsweise der Laser automatisch aktiviert wird und die Auffangvorrichtung 19 sowie der Trägertisch 14 automatisch verfahren und verstellt werden können. Zur Einstellung bzw. Auswahl dieser Funktionen sind herkömmliche Eingabemittel, wie beispielsweise eine Tastatur 9, eine Computermaus 10 oder ein (nicht gezeigter) Trackball, Joystick o. dgl. vorgesehen. Des weiteren ist der

Laservorrichtung 17 ein Fußschalter 11 zugeordnet, durch dessen Betätigung der Laser manuell aktiviert werden kann. [0010] Zum Schneiden der auf dem Objektträger bzw. dem Trägartisch 14 befindlichen biologischen Masse kann der Benutzer rechnergestützt eine geeignete Schnittlinie vorgeben, die durch entsprechende Ansteuerung der Laservorrichtung 17 und des Trägartisches 14 in eine entsprechende Relativbewegung zwischen dem Laserstrahl und dem Trägartisch 14 umgesetzt wird, so daß bei gleichzeitiger Aktivierung der Laservorrichtung 17 die biologische Masse entsprechend der vorgegebenen Schnittlinie mittels des Laserstrahls geschnitten wird.

[0011] Ein auf diese Weise aus der biologischen Masse ausgeschnittenes Objekt kann mit Hilfe einer weiteren Laserbestrahlung aus der biologischen Masse zu der darüber befindlichen Auffangvorrichtung 19 katapultiert werden. Zu diesem Zweck können die zu katapultierenden Objekte rechnergestützt definiert bzw. markiert und anschließend der Trägartisch 14 automatisch derart verstellt werden, daß die zu katapultierenden Objekte nacheinander über den Laserstrahl bewegt und durch Setzen eines kurzen Laserschusses jeweils aus der Objektebene zu der Auffangvorrichtung 19 katapultiert werden. Neben dem zuvor beschriebenen automatischen Erzeugen eines Laserschusses kann ein einzelner Laserimpuls oder Laserschuß auch durch einen kurzen Druck auf den in Fig. 3 gezeigten Fußschalter 11 ausgelöst werden.

[0012] Wie bereits zuvor erwähnt worden ist, ist es grundsätzlich auch möglich, durch eine entsprechende Laserbestrahlung einzelne Objekte direkt aus der umgebenden biologischen Masse herauszukatapultieren, wenn die Laserenergie und/oder der Laserfokus entsprechend eingestellt werden, so daß ein vorhergehendes Herausschneiden dann nicht mehr nötig ist.

[0013] Die Auffangvorrichtung 19, welche sich bei dem in Fig. 3 gezeigten inversen System oberhalb des Trägartisches 14 bzw. der Objektebene befindet, weist ein oder mehrere Aufnahme- bzw. Auffangelemente auf, welche ein von der Objektebene herauskatapultiertes Objekt auffangen und anschließend festhalten. Durch Fokussierung des Mikroskops 13 auf die Auffangvorrichtung 19 bzw. das jeweils im Lichtpfad des Mikroskops 13 befindliche Aufnahme- bzw. Auffangelement 1 kann anschließend über das Mikroskop 13 bzw. den Bildschirm 8 des Computers 18 das herauskatapultierte und von dem entsprechende Aufnahme- bzw. Auffangelement gehaltene biologische oder nichtbiologische Objekt betrachtet und untersucht werden, wobei zu diesem Zweck vorzugsweise eine Verstellmöglichkeit zur Verstellung der Auffangvorrichtung 19 parallel zur Objektebene vorgesehen ist, um das herauskatapultierte und in dem entsprechenden Aufnahme- bzw. Auffangelement 1 gehaltene Objekt mit dem Mikroskop 13 abfahren zu können.

[0014] Hinsichtlich der Ausgestaltung der einzelnen von der Auffangvorrichtung 19 gehaltenen Aufnahme- bzw. Auffangelemente 1 hat es sich als besonders vorteilhaft erwiesen, wenn hierzu die Abdeckungen bzw. Kappen ("Cap") sogenannter Eppendorf- oder Mikrozentrifugenbehälter verwendet werden, welche bei der in Fig. 3 gezeigten Anordnung der Auffangvorrichtung 19 oberhalb des Trägartisches 14 mit einer Öffnung nach unten gehalten werden, so daß ein von der Objektebene bzw. dem Trägartisch 14 nach oben herauskatapultiertes Objekt an einer durch die Öffnung zugänglichen Innenfläche der entsprechenden Kappe hängen oder haften bleibt. Zur Lagerung des somit aufgefangenen Objekts kann die Kappe dann wieder einfach auf den dazugehörigen Mikrozentrifugenbehälter gesteckt werden, wobei die zuvor beschriebene Öffnung in das Innere des Mikrozentrifugenbehälters gerichtet und somit das an der In-

nenseite der Kappe haftende Objekt im Inneren des Mikrozentrifugenbehälters angeordnet ist.

[0015] Aus der vorhergehenden Beschreibung wird deutlich, daß die Begutachtung bzw. Betrachtung eines in dem entsprechenden Aufnahme- bzw. Auffangelement befindlichen biologischen oder nichtbiologischen Objekts mit Hilfe des Mikroskops 13 unmittelbar nach dem Herauskatapultieren von besonderer Bedeutung ist. Aus diesem Grund sind die zuvor beschriebenen Kappen, welche bevorzugt als Aufnahme- bzw. Auffangelement verwendet werden, aus einem transparenten, d. h. lichtdurchlässigen, Material, insbesondere Kunststoffmaterial, gefertigt, um eine Betrachtung mit dem Mikroskop 13 zu ermöglichen. Die Oberfläche dieser Kappe ist häufig aufgeraut oder mit Kratzern versehen, welche eine bessere Beschriftbarkeit der Kappe mit einem Markierungsstift ermöglicht. Diese Oberflächenbeschaffenheit wird häufig auch als "gefrostet" ("frosted") bezeichnet. Eine gute Beschriftbarkeit der Kappen ist wichtig, um bei einer Archivierung der entsprechenden Mikrozentrifugenbehälter mit den darin befindlichen Proben ein leichtes und rasches Auffinden der gewünschten Proben zu ermöglichen. Diese aufgeraute Oberfläche der Kappen ist jedoch für eine Betrachtung der von der jeweiligen Kappe gehaltenen Probe mit Hilfe des in Fig. 3 gezeigten Mikroskops 13 abträglich, da die in der Oberfläche der Kappe ausgebildeten Kratzer oder Unebenheiten die Erkennung der einzelnen Strukturen der von der Kappe gehaltenen Probe erschweren. Des weiteren wird aufgrund der Tatsache, daß die Kappe im Lichtpfad des Mikroskops (bei dem in Fig. 3 gezeigten System oberhalb des Trägartisches bzw. Objektträgers 14) befindlich ist, wegen des Brechungsindex der Kappe die Betrachtung von auf dem Trägartisch bzw. Objektträger 14 liegenden Objekten beeinflusst.

[0016] Darüber hinaus weisen die herkömmlichen Kappen an ihrer Unterseite einen von der zum Auffangen des herauskatapultierten Objekts vorgesehenen Aufnahme- bzw. Auffangfläche relativ weit hervorstehenden umlaufenden Rand auf, der ein stabiles Einsetzen der jeweiligen Kappe in den dazugehörigen Mikrozentrifugenbehälter erlaubt. Wird eine derartige Kappe von der in Fig. 3 gezeigten Auffangvorrichtung 19 gehalten, ist zwar eine Fokussierung auf die an der Aufnahme- bzw. Auffangfläche der Kappe gehaltene Probe bei Verwendung eines Objektivs 12 mit einem relativ großen Arbeitsabstand, beispielsweise eines 4x-, 10x- oder 20x-Objektivs, möglich, da in diesen Fällen die Probe nicht so nah an die Objektivlinse 12 bewegt werden muß. Die Verwendung eines Objektivs 12 mit einem geringeren Arbeitsabstand, beispielsweise eines 40x-Objektivs, ist hingegen problematisch, da in diesen Fällen aufgrund des an der Unterseite der Kappe hervorstehenden Rands, welcher eine Höhe von mehreren Millimetern aufweisen kann, die Probe nicht ausreichend nahe an das jeweilige Objektiv 12 gefahren werden kann. Der an der Unterseite der Kappe hervorstehende Rand ist auch insofern problematisch, als daß hierdurch die Auffangvorrichtung 19 bzw. die davon gehaltene Kappe 1 nicht beliebig nah an den Trägartisch bzw. Objektträger 14 heranbewegt werden kann, so daß beim Herauskatapultieren eines Objekts aus einem auf dem Trägartisch 14 befindlichen Material die Flugbahn des Objekts relativ lang ist. Häufig erfolgt jedoch das Herauskatapultieren eines Objekts aufgrund eines im Randbereich dieses Objekts gesetzten Laserschusses, was zur Folge hat, daß das Objekt nicht gerade, sondern schräg nach oben herauskatapultiert wird. Je weiter die Flugbahn des Objekts ist, desto stärker wird das Objekt dann bezüglich der Vertikalen abweichen, was dann das Auffinden des herauskatapultierten Objekts in der Auffangvorrichtung 19 bzw. der Kappe 1 erschwert.

[0017] Mit Ausnahme des letztgenannten Problems treten

die oben beschriebenen Probleme nicht nur dann auf, wenn aus einer auf einem Objektträger befindlichen Masse herauskatapultierte biologische oder nichtbiologische Objekte mikroskopisch betrachtet oder untersucht werden sollen, sondern allgemein bei jeder mikroskopisch durchgeführten Betrachtung oder Untersuchung von in einer derartigen Kappe bzw. in einem derartigen Aufnahme- oder Auffangelement befindlichen biologischen oder nichtbiologischen Objekten.

[0018] Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Aufnahmeelement zum Aufnehmen eines mit einem Mikroskop zu betrachtenden Objekts, insbesondere eines aus einer biologischen oder nichtbiologischen Masse herausgelösten mikroskopisch kleinen biologischen oder nichtbiologischen Objekts, bereitzustellen, welches eine bessere Betrachtung des in dem jeweiligen Aufnahmeelement oder auf einem dazu benachbarten Objektträger befindlichen Objekts mit Hilfe eines Mikroskops ermöglicht.

[0019] Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein Aufnahmeelement mit den Merkmalen des Anspruchs 1 oder 7 gelöst. Die Unteransprüche definieren jeweils bevorzugte und vorteilhafte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung.

[0020] Gemäß einem ersten Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung wird vorgeschlagen, das Aufnahmeelement zumindest in einem mit dem jeweiligen Mikroskop zu betrachtenden Abschnitt aus einem lichtdurchlässigen Material zu fertigen, welches eine lichtstreuende Wirkung besitzt und somit zugleich als Diffusor wirkt. Durch diese Ausgestaltung wird gewährleistet, daß das in dem jeweiligen Aufnahmeelement befindliche und mit dem Mikroskop zu betrachtende Objekt mit einem diffusen Licht bestrahlt wird, so daß sich die einzelnen Konturen oder Strukturen des zu betrachtenden Objekts besser abzeichnen.

[0021] Die lichtstreuende Wirkung kann beispielsweise durch eine milchige Erscheinung bzw. milchige Ausgestaltung des entsprechenden Materials erzielt werden. Hierzu ist beispielsweise die Verwendung eines insbesondere weiß gefärbten Kunststoffmaterials oder die Verwendung eines Kunststoffmaterials, in dem eine Vielzahl kleinster Partikel (insbesondere mit weißer Farbe) gleichmäßig verteilt sind, möglich.

[0022] Zur möglichst einfachen Herstellbarkeit dieses Aufnahmeelements empfiehlt es sich, das Aufnahmeelement einteilig aus dem entsprechenden lichtdurchlässigen Material herzustellen.

[0023] Bei Anordnung des Aufnahmeelements in einem Laser-Mikroskop-System oberhalb (bei einem inversen System) oder unterhalb (bei einem aufrechten System) eines Objektträgers oder Trägertisches, auf dem sich ein mit dem Mikroskop zu betrachtendes Material befindet, wird durch dieses erste erfindungsgemäße Ausführungsbeispiel zudem sichergestellt, daß durch die Diffusorwirkung des Materials des Aufnahmeelements eine möglichst gute Annäherung an den optischen Brechungsindex einer normal eingebetteten Materialprobe und somit eine verbesserte Betrachtbarkeit des auf dem Trägertisch befindlichen Materials erzielt wird (normalerweise sind zu betrachtende Gewebeschnitte oder dergleichen in einem geschlossenen Gehäuse "eingedeckelt" bzw. eingebettet, während das zum Auffangen herauskatapultierten Objekts vorgesehene Aufnahmeelement auf der dem Objektträger zugewandten Seite offen sein muß).

[0024] Gemäß einem zweiten Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung wird vorgeschlagen, den von der Aufnahme- oder Auffangfläche des jeweiligen Aufnahmeelements hervorstehenden Rand mit einer Höhe < 2 mm auszugestalten. Besonders vorteilhaft ist die Verwendung einer Randhöhe $< 1,5$ mm. Bei Ausgestaltung dieses erfindungsgemäßen Auf-

nahmeelements in Form einer Kappe für einen Eppendorf- oder Mikrozentrifugenbehälter hat sich die Ausgestaltung des Rands mit einer Höhe im Bereich von etwa 1 mm als besonders guter Kompromiß herausgestellt, da diese Randhöhe einerseits eine sehr nahe Annäherung der Objektive des jeweils verwendeten Mikroskops an die Aufnahme- oder Auffangfläche, auf welcher sich das zu betrachtende Objekt befindet, ermöglicht und andererseits dennoch ein stabiles Einsetzen der Kappe in den entsprechenden Mikrozentrifugenbehälter erlaubt. Darüber hinaus kann das Aufnahmeelement gemäß der Ausgestaltung des zweiten Ausführungsbeispiels näher an die Oberfläche des Trägertisches bzw. des Objektträgers herangefahren werden, so daß beim Herauskatapultieren eines Objekts aus einer auf dem Objektträger befindlichen Masse die Flugbahn relativ kurz gehalten werden kann und somit selbst bei einem nicht geradlinigen Herauskatapultieren ein einfaches Wiederauffinden des herauskatapultierten Objekts in dem Aufnahmeelement möglich ist.

[0025] Die Aufnahme- oder Auffangfläche des erfindungsgemäßen Aufnahmeelements weist vorzugsweise Mittel auf, welche ein Anhaften des jeweils zu betrachtenden Objekts an der Aufnahme- oder Auffangfläche gewährleisten. Dies ist insbesondere dann vorteilhaft, wenn das entsprechende Aufnahmeelement mit einem inversen Mikroskop (beispielsweise in einem Laser-Mikroskop-System der in Fig. 3 gezeigten Art) verwendet wird, da hier das Aufnahmeelement mit der Aufnahme- oder Auffangfläche bzw. der entsprechenden Öffnung nach unten gerichtet über der Objektive des Mikroskops positioniert werden muß, so daß das auf der Aufnahme- oder Auffangfläche befindliche und mit dem Mikroskop zu betrachtende Objekt durch die Schwerkraft bzw. Gewichtskraft des Objekts nach unten gezogen wird. Die zuvor beschriebene Haftung des zu betrachtenden Objekts an der Aufnahme- oder Auffangfläche kann beispielsweise mit Hilfe einer entsprechenden Beschichtung, welche auf der Aufnahme- oder Auffangfläche anzubringen ist, bzw. mit einer entsprechenden Haftflüssigkeit erzielt werden. Vorteilhaft ist es, wenn die Aufnahme- oder Auffangfläche hydrophilisiert ist, wodurch ebenfalls die Haftung des zu betrachtenden Objekts an der Aufnahme- oder Auffangfläche verbessert wird. Eine derartige Hydrophilisierung kann beispielsweise durch eine Plasma- oder UV-Behandlung der Aufnahme- oder Auffangfläche erreicht werden.

[0026] Wie bereits zuvor erwähnt worden ist, ist das erfindungsgemäße Aufnahmeelement vorzugsweise in Form einer Abdeckkappe für den Eppendorf- oder Mikrozentrifugenbehälter oder einer Mikrotiterplatte ausgestaltet. Dabei können mehrere derartige Kappen miteinander in Form einer Einheit, insbesondere in Form eines einzigen Kunststoff- bzw. Spritzgußteils derart hergestellt werden, daß sie über relativ dünne Brückenelemente miteinander verbunden werden, so daß einerseits durch Biegen bzw. Verdrehen der einzelnen Kappen zueinander eine Trennung zwischen den einzelnen Kappen herbeigeführt werden kann und andererseits auch die aus den mehreren Kappen bestehende Anordnung als Ganzes an dem jeweiligen Mikroskop angebracht werden kann, so daß manuell oder vollautomatisch die einzelnen Kappen nacheinander in den Lichtpfad des Mikroskops bewegt werden können. Dies ist insbesondere auch bei einem Einsatz in einem Laser-Mikroskop-System der in Fig. 3 gezeigten Art vorteilhaft, da in diesem Fall die Anordnung mit den mehreren nebeneinander angeordneten Kappen mit Hilfe der entsprechenden Auffangvorrichtung derartig automatisch oder manuell angesteuert werden kann, daß jeweils eine der Kappen gezielt über den Objektträger bewegt und anschließend zum Auffangen und Betrachten eines von dem Objektträger herauskatapultierten biologischen oder nichtbiologischen Objekts verwendet werden kann. Dabei ist der Einsatz selbstverständlich sowohl in inversen

als auch in aufrechten Systemen möglich.

[0027] Grundsätzlich ist jedoch zu bemerken, daß die vorliegende Erfindung nicht auf die Anwendung in Kombination mit Laser-Mikroskop-Systemen, welche mittels Laserbestrahlung ein Herauskatapultieren einzelner biologischer oder nichtbiologischer Objekte aus einer auf einem Objektträger befindlichen Masse ermöglichen, beschränkt ist. Vielmehr kann die vorliegende Erfindung grundsätzlich auf alle Arten von Aufnahmeelementen angewendet werden, welche lediglich zum Aufnehmen bzw. Beinhaltens eines mit einem Mikroskop zu betrachtenden mikroskopisch kleinen Objekts dienen, wobei in diesem Fall die Aufnahmeelemente lediglich als Behälter im eigentlichen Sinn für das jeweils zu betrachtende Objekt dienen.

[0028] Dennoch wird die vorliegende Erfindung nachfolgend anhand des bevorzugten Anwendungsfalls in einem Laser-Mikroskop-System, beispielsweise einem Laser-Mikroskop-System der in Fig. 3 gezeigten Art, beschrieben, wobei das Aufnahmeelement auch zum Auffangen eines aus einer biologischen oder nichtbiologischen Masse herauskatapultierten biologischen oder nichtbiologischen Objekts dient. Dabei wird die vorliegende Erfindung nachfolgend näher anhand eines bevorzugten Ausführungsbeispiels unter Bezugnahme auf die beigefügte Zeichnung erläutert.

[0029] Fig. 1 zeigt eine perspektivische Ansicht einer Anordnung mit mehreren Aufnahmeelementen gemäß einem bevorzugten Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung.

[0030] Fig. 2A zeigt eine Draufsicht auf die in Fig. 1 dargestellte Anordnung.

[0031] Fig. 2B zeigt eine Querschnittsansicht entlang der in Fig. 2A dargestellten Schnittlinie A-A in einem vergrößerten Maßstab, und

[0032] Fig. 3 zeigt ein Laser-Mikroskop-System, welches mit dem erfindungsgemäßen Aufnahmeelement bzw. der in Fig. 1 und Fig. 2 dargestellten Anordnung, welche mehrere erfindungsgemäße Aufnahmeelemente aufweist, betrieben werden kann.

[0033] In Fig. 1 ist ein Streifen bzw. eine Anordnung mit mehreren in Längsrichtung nebeneinander angeordneten und über dünne Brücken 2 miteinander verbundenen Aufnahmeelementen 1 dargestellt, wobei jedes Aufnahmeelement 1 in Form einer Kappe für einen herkömmlichen Eppendorf- oder Mikrozentrifugenbehälter oder eine Mikrotiterplatte ausgestaltet ist. Die gesamte in Fig. 1 gezeigte Anordnung ist in Form eines einzigen Spritzgußteils insbesondere aus einem transparenten, d. h. lichtdurchlässigen, Kunststoffmaterial gefertigt. Die Brücken 2 können durch Verdrehen bzw. Biegen aufgebrochen werden, so daß anschließend ausgehend von der in Fig. 1 gezeigten Anordnung acht derartige Kappen einzeln vorliegen. Ebenso ist es jedoch auch möglich, die gesamte Anordnung beispielsweise in dem in Fig. 3 gezeigten Laser-Mikroskop-System einzusetzen. Nachfolgend wird jedoch von einzeln vorliegenden Kappen 1 ausgegangen.

[0034] Wie aus Fig. 1 sowie den in Fig. 2A und Fig. 2B dargestellten Ansichten ersichtlich ist, ist jede Kappe 1 derart ausgestaltet, daß sie an ihrer Oberseite einen umlaufenden Rand mit einer daran ausgebildeten Lasche 7 aufweist. Diese Lasche 7 erleichtert für den Fall, daß die Kappe 1 in einen entsprechenden Eppendorf- oder Mikrozentrifugenbehälter eingesetzt ist, das Lösen der Kappe 1 von dem entsprechenden Mikrozentrifugenbehälter. (Es ist zu beachten, daß in Fig. 1 und Fig. 2A jeweils eine Ansicht auf die Unterseite der einzelnen Kappen 1 dargestellt ist).

[0035] Die einzelnen Kappen 1 sind aus einem lichtdurchlässigen bzw. transparenten Kunststoffmaterial gefertigt, welches insbesondere derart ausgestaltet ist, daß es eine

lichtstreuende Wirkung bzw. eine Diffusorwirkung hat. Bei Verwendung einer derartigen Kappe 1 beispielsweise in einem Laser-Mikroskop-System der in Fig. 3 gezeigten Art wird das mit dem Mikroskop 13 zu betrachtende Objekt, welches sich auf dem Trägertisch bzw. Objektträger 14 befindet oder nach einem Katapultvorgang von der entsprechenden Kappe 1 gehalten wird, mit Licht bestrahlt. Durch die lichtstreuende Wirkung des Kunststoffmaterials wird erreicht, daß sich die einzelnen Strukturen des zu betrachtenden Objekts besser abzeichnen, so daß eine bessere Untersuchung des jeweiligen Objekts möglich ist.

[0036] Der zuvor beschriebene lichtstreuende Effekt kann dadurch erzielt werden, daß für die Kappe 1 ein Kunststoffmaterial mit einer milchigen Erscheinung verwendet wird. Hierzu ist beispielsweise die Verwendung eines Kunststoffmaterials mit einer Vielzahl von in dem Kunststoffmaterial homogen oder gleichmäßig verteilten kleinsten Partikeln, insbesondere weißen Partikeln, denkbar, welche zur Lichtstreuung beitragen. Ebenso ist denkbar, daß das Kunststoffmaterial mit einem entsprechenden Farbstoff, insbesondere einem weißen Farbstoff, versetzt ist, wodurch die milchige Erscheinung realisiert wird.

[0037] Insgesamt wird somit durch das spezielle Material der Kappe 1 eine lichtstreuende und kontrasterhöhende Wirkung erzielt (Diffusoreffekt).

[0038] In Fig. 1 und Fig. 2 ist eine Fläche 3 der einzelnen Kappen 1 dargestellt, welche bei Einsatz in dem in Fig. 3 gezeigten Laser-Mikroskop-System zum Auffangen eines von der Objektebene 14 herauskatapultierten biologischen oder nichtbiologischen Objekts 20 dient. Die Katapultrichtung ist in Fig. 1 mit einem Pfeil angedeutet. Bei einem inversen System, wie es in Fig. 3 gezeigt ist, werden die Kappen 1 mit dieser Fläche 3 nach unten gerichtet in die Auffangvorrichtung 19 eingesetzt. Bei einem aufrechten System muß sich hingegen die Aufnahmefläche 3 der einzelnen Kappen 1 unter dem Objektträger befinden, da in diesem Fall die aufzufangenden biologischen oder nichtbiologischen Objekte 20 von dem Objektträger nach unten katapultiert werden bzw. nach unten fallen. Im Prinzip genügt es, lediglich den Bereich dieser Fläche 3 der Kappen 1 aus dem zuvor beschriebenen lichtstreuenden Material mit der milchigen Erscheinung herzustellen. Für eine möglichst einfache Herstellbarkeit der Kappen 1 ist es jedoch vorteilhaft, die Kappen 1 bzw. die gesamte in Fig. 1 und Fig. 2 gezeigte Anordnung als ein Kunststoffteil, insbesondere als ein Kunststoff-Spritzgußteil, herzustellen, so daß der gesamte Kappenkörper aus demselben Kunststoffmaterial gefertigt ist.

[0039] Die Struktur der einzelnen Kappen 1 ist insbesondere aus der Querschnittsansicht von Fig. 2B ersichtlich. Jede Kappe 1 weist neben dem zuvor beschriebenen oberen Rand, an dem die Lasche 7 ausgebildet ist, eine zylinderförmige Umwandung 6 auf, welche von dem oberen Rand mit einer Höhe von einigen Millimetern wegsteht. Der Außendurchmesser dieser Umwandung 6 ist an den Innendurchmesser des entsprechenden Mikrozentrifugenbehälters angepaßt, so daß die Kappe 1 mit dieser Umwandung 6 in den entsprechenden Mikrozentrifugenbehälter eingesetzt werden kann, wobei der obere Rand mit der Lasche 7 auf der Oberseite des Mikrozentrifugenbehälters zu liegen kommt. Der Innendurchmesser des Mikrozentrifugenbehälters und der Außendurchmesser der Umwandung 6 der Kappe 1 sind dabei derart gewählt, daß zwischen der Kappe 1 und dem Mikrozentrifugenbehälter ein Paßsitz realisiert ist.

[0040] An der Oberseite der Kappe 1 ist eine ebenfalls zylinderförmige Vertiefung 5 ausgebildet, so daß durch Eingreifen mit einem entsprechenden Werkzeug in diese Vertiefung 5 die Kappe 1 aus dem entsprechenden Mikrozentrifugenbehälter herausgezogen bzw. in die in Fig. 3 gezeigte

Auffangvorrichtung 19 gesetzt werden kann. Ebenso ist auf diese Weise ein vollautomatischer Transport bzw. eine vollautomatische Bewegung der einzelnen Kappen 1 möglich. Durch die Möglichkeit, die Kappen 1 mit einem in die Ausnehmung 5 einzuführenden Werkzeug greifen zu können, ist es nicht erforderlich, eine Kappe 1, an deren Aufnahme-
 fläche 3 bereits ein zu betrachtendes biologisches oder nichtbiologisches Objekt haftet, mit den Fingern zu greifen, so daß ein steriler Transport der entsprechenden Kappe 1 mit dem jeweiligen mikroskopisch kleinen Objekt möglich ist. [0041] Während an der Oberseite jeder Kappe 1 die zuvor beschriebene Ausnehmung 5 ausgebildet ist, ist an der Unterseite die ebenfalls bereits erwähnte Aufnahme-
 fläche 3 ausgebildet, welche entsprechend der Zylinderform des Grundkörpers der Kappe 1 vorzugsweise eine kreisrunde Form besitzt und von einem dünnen umlaufenden Rand 4 begrenzt wird, welcher wie in Fig. 2B gezeigt von der Aufnahme-
 fläche 3 mit relativ geringer Höhe hervorsteht. Die Höhe dieses umlaufenden Rands 4 ist derart gewählt, daß bei Einsatz der Kappe 1 in den entsprechenden Mikrozentrifugenbehälter weiterhin ein stabiler Sitz und fester Halt der Kappe 1 in dem Mikrozentrifugenbehälter gewährleistet ist und andererseits bei Verwendung der Kappe 1 in einem Mikroskop, beispielsweise in einem Laser-Mikroskop-System der in Fig. 3 gezeigten Art, eine möglichst nahe Annäherung an die Objektivlinse 12 des entsprechenden Mikroskops 13 bzw. an den Trägertisch oder Objektträger 14 möglich ist. Diesbezüglich ist es empfehlenswert, die Höhe des Rands 4 kleiner als 1,5 mm zu wählen, wobei jedoch allgemein eine Höhe ausreichend ist, welche kleiner als 2 mm ist. Ein besonders guter Kompromiß ist erzielbar, wenn die Höhe des Rands 4 in etwa 1 mm beträgt, da in diesem Fall die Kappe 1 sehr nahe an die Objektivlinse 12 bzw. den Trägertisch 14 herangefahren werden kann und trotzdem noch ein ausreichend fester Sitz der Kappe 1 in dem entsprechenden Mikrozentrifugenbehälter gewährleistet ist. [0042] Bei Verwendung der Kappe 1 in einem Laser-Mikroskop-System der in Fig. 3 gezeigten Art ist – wie bereits beschrieben worden ist – die Aufnahme-
 fläche 3 der Kappe 1 mit dem Rand 4 nach unten gerichtet, da sich die entsprechende Aufnahmevorrichtung 19 oberhalb der Objektebene 14 und der Objektivlinse 12 des Laser-Mikroskop-Systems befindet. Durch eine Laserbestrahlung kann ein biologisches oder nichtbiologisches Objekt aus einer umgebenden biologischen oder nichtbiologischen Masse, welche sich auf einem in der Objektebene angeordneten Objektträger befindet, herausgelöst und nach oben zu der Kappe 1 katapultiert werden, wobei das herausgelöste biologische oder nichtbiologische Objekt an der Aufnahme-
 fläche 3 der Kappe 1 haften bleibt. Hierzu ist es vorteilhaft, die Aufnahme-
 fläche 3 der Kappe 1 mit einem Haftmittel zu versehen, welches das Anhaften des aufgefangenen Objekts an der Aufnahme-
 fläche 3 erleichtert. Dabei kann es sich beispielsweise um eine auf die Aufnahme-
 fläche 3 aufgebrachte Haftschrift 21 oder eine Haftflüssigkeit handeln. Eine weitere Möglichkeit, das Anhaften eines aufgefangenen und herauskatapultierten Objekts zu erleichtern, ist eine derartige Behandlung der Aufnahme-
 fläche 3, daß diese hydrophilisiert wird. Dies kann beispielsweise durch eine UV- oder eine Plasmabehandlung erfolgen.

Patentansprüche

1. Aufnahmeelement (1) zum Aufnehmen eines mit einem Mikroskop (13) zu betrachtenden Objekts (20), insbesondere eines aus einer biologischen Masse herausgelösten biologischen Objekts, mit einer Aufnahme-
 fläche (3) für das jeweilige Objekt

(20), welche zumindest in einem mit dem Mikroskop (13) zu betrachtenden Abschnitt aus einem lichtdurchlässigen Material gefertigt ist, dadurch gekennzeichnet, daß das lichtdurchlässige Material der Aufnahme-
 fläche (3) ein lichtstreuendes Material ist.
 2. Aufnahmeelement nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Aufnahme-
 fläche (3) eine glatte Oberfläche aufweist.
 3. Aufnahmeelement nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Aufnahme-
 fläche (3) eine milchige Erscheinung aufweist.
 4. Aufnahmeelement nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Material der Aufnahme-
 fläche (3) eine Vielzahl von in dem Material gleichmäßig verteilten farbigen Partikeln, insbesondere aus weißer Farbe, aufweist.
 5. Aufnahmeelement nach einem der Ansprüche 1–3, dadurch gekennzeichnet, daß das Material der Aufnahme-
 fläche (3) ein gefärbtes, insbesondere ein weißgefärbtes, Kunststoffmaterial ist.
 6. Aufnahmeelement nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Aufnahmeelement (1) einteilig aus dem lichtdurchlässigen und lichtstreuenden Material gefertigt ist.
 7. Aufnahmeelement (1) zum Aufnehmen eines mit einem Mikroskop (13) zu betrachtenden Objekts (20), insbesondere eines aus einer biologischen Masse herausgelösten biologischen Objekts, mit einer Aufnahme-
 fläche (3) für das jeweilige Objekt (20), welche zumindest in einem mit dem Mikroskop (13) zu betrachtenden Abschnitt aus einem lichtdurchlässigen Material gefertigt ist, und mit einem von der Aufnahme-
 fläche (3) hervorstehenden Rand (4), wobei das Aufnahmeelement (1) derart auszurichten ist, daß sich der von der Aufnahme-
 fläche (3) hervorstehende Rand (4) zu einem Objektträger (14) des Mikroskops (13) hin erstreckt, dadurch gekennzeichnet, daß der Rand (4) von der Aufnahme-
 fläche (3) mit einer Höhe kleiner als 2 mm hervorsteht.
 8. Aufnahmeelement nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Höhe des von der Aufnahme-
 fläche (3) hervorstehenden Rands (4) kleiner als 1,5 mm ist und insbesondere in etwa 1 mm beträgt.
 9. Aufnahmeelement nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Aufnahmeelement (1) nach einem der Ansprüche 1–6 ausgestaltet ist.
 10. Aufnahmeelement nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Aufnahme-
 fläche (3) des Aufnahmeelements (1) ein Haftmittel (21) zum Verbessern der Haftung des jeweiligen Objekts (20) an der Aufnahme-
 fläche (3) aufweist.
 11. Aufnahmeelement nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Aufnahme-
 fläche (3) des Aufnahmeelements (1) hydrophilisiert ist, um die Haftung des jeweiligen Objekts (20) an der Aufnahme-
 fläche (3) zu verbessern.
 12. Aufnahmeelement nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Aufnahmeelement (1) in Form einer Kappe (1) für einen Mikrozentrifugenbehälter ausgestaltet ist.
 13. Anordnung mit mehreren Aufnahmeelementen (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Anordnung mit den mehreren Aufnahmeelementen (1) einteilig ausgestaltet ist.
 14. Anordnung nach Anspruch 13, dadurch gekenn-

zeichnet, daß die einzelnen Aufnahmeelemente (1) miteinander über trennbare Brückenelemente (2) verbunden sind.

15. Anordnung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die einzelnen Aufnahmeelemente (1) 5 über die Brückenelemente (2) entlang einer geraden Linie derart nebeneinander angeordnet sind, daß die Anordnung die Form eines länglichen Streifens aufweist.

16. Anordnung nach einem der Ansprüche 13-15, dadurch gekennzeichnet, daß die Anordnung mit den 10 mehreren Aufnahmeelementen (1) in Form eines einteiligen Kunststoffteils, insbesondere Spritzgußteils, ausgebildet ist.

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

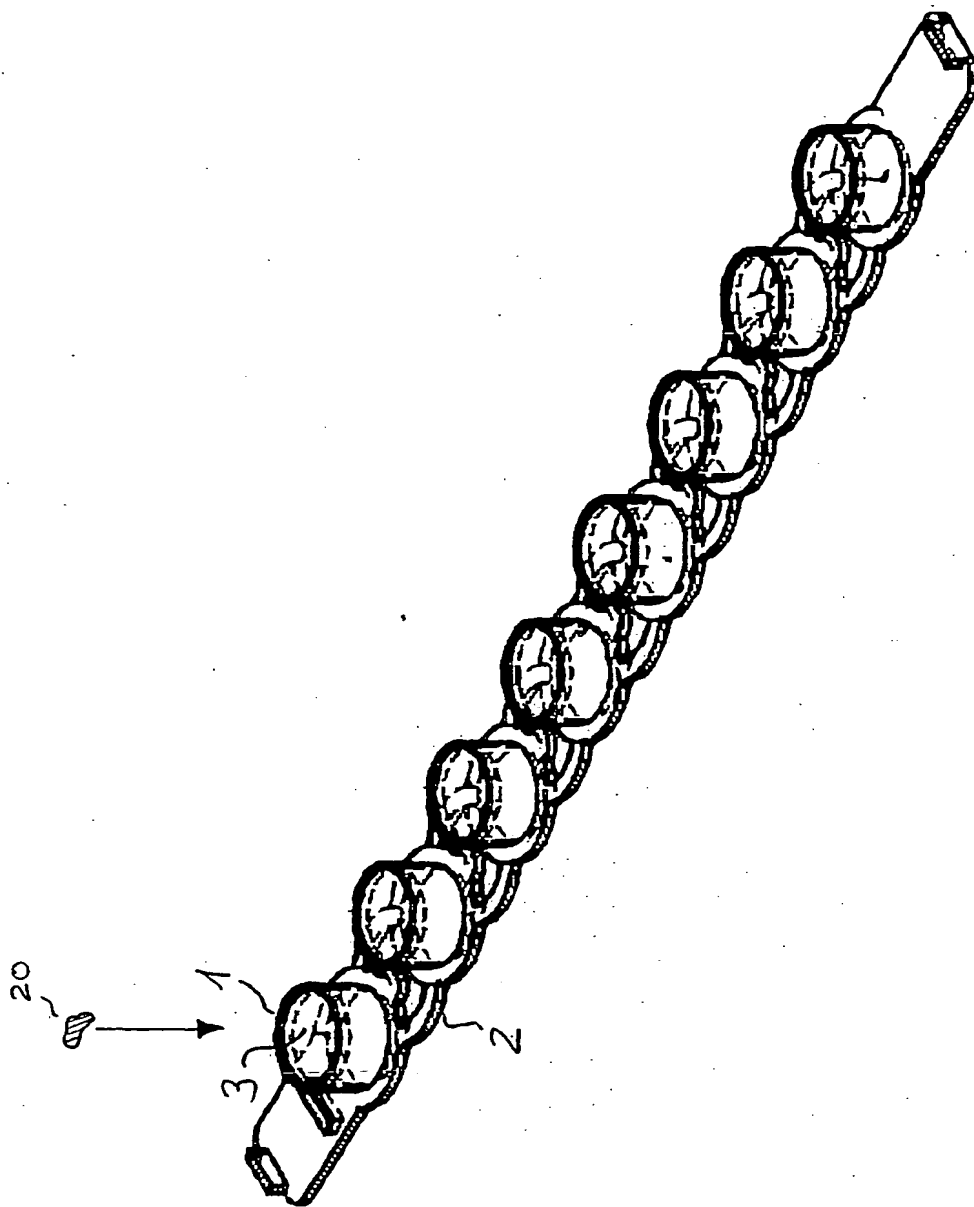
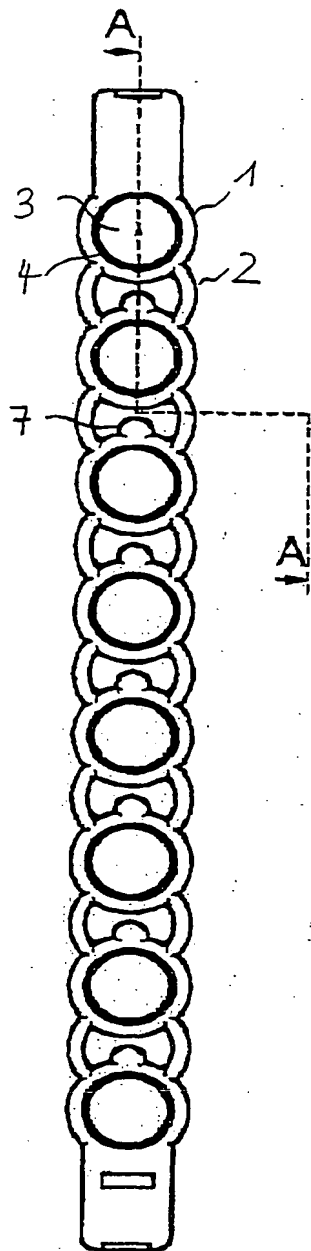
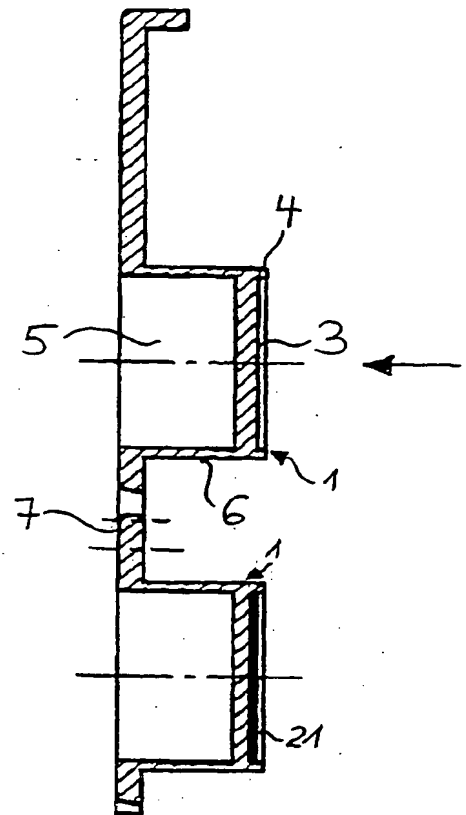


FIG. 1



A)



B)

FIG. 2

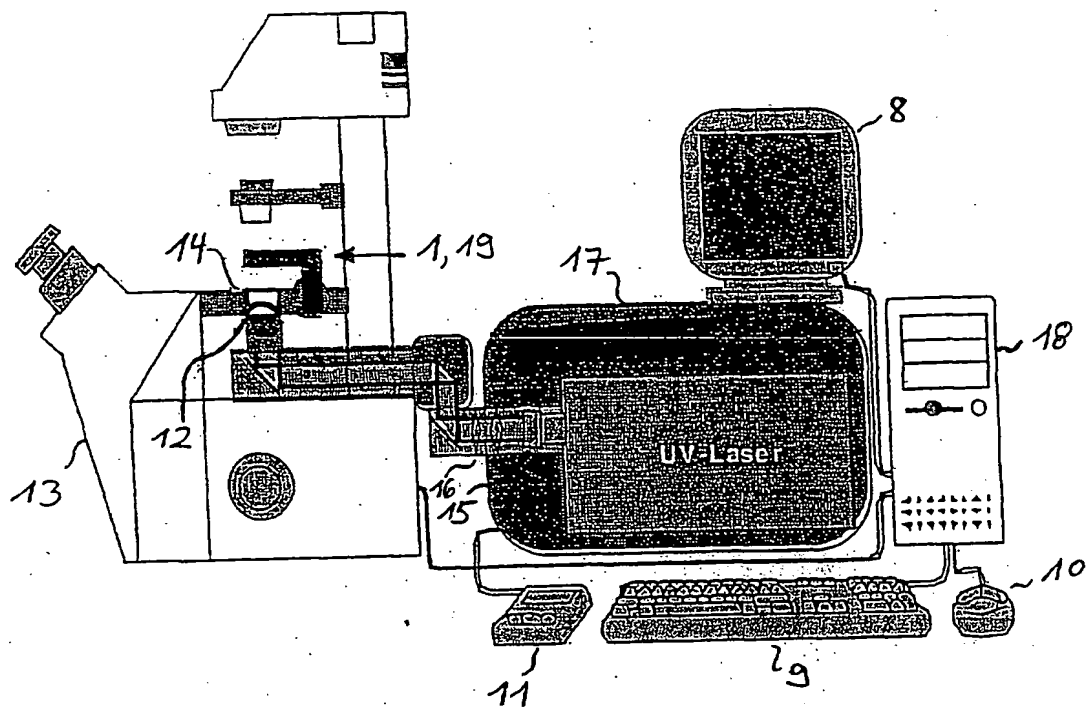


FIG. 3